

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ

<https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-3-27-37>

### Субанестетические дозы кетамина как вспомогательное средство для контроля послеоперационной боли у родильниц с низким болевым порогом: рандомизированное контролируемое исследование

Н.В. Шиндяпина<sup>1</sup>, Д.В. Маршалов<sup>1,\*</sup>, Е.М. Шифман<sup>2,3</sup>, А.В. Кулигин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

#### Реферат

**АКТУАЛЬНОСТЬ:** Каждая пятая женщина испытывает высокоинтенсивную боль после кесарева сечения (КС). Периоперационное использование внутривенных адъювантов способно уменьшить интенсивность болевого синдрома. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Оценка эффективности низких доз кетамина в профилактике высокоинтенсивной боли у родильниц с низким болевым порогом после операции КС. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** Проведено рандомизированное контролируемое исследование, включающее 90 рожениц, родоразрешенных путем КС в условиях спинальной анестезии. Женщины были стратифицированы на две категории: с нормальным и низким болевым порогом. Внутри каждой страты пациентки рандомизировались на три группы: интраоперационное внутривенное введение кетамина в дозах 0,25 и 0,5 мг/кг и группа контроля. Оценка интенсивности послеоперационной боли проводилась в течение первых суток по цифровой рейтинговой шкале. Регистрировалось время до первого требования обезболивания и общая доза трамадола за сутки. Анализировалась частота побочных реакций. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** Медиана и межквартильный интервал для средней интенсивности боли за первые сутки, боли при движении и в покое через 24 ч после КС были значительно выше в группе контроля по сравнению с группами кетамина ( $p < 0,001$ ). Время до первого требования анальгезии увеличивалось в группе кетамина 0,5 мг/кг — 190,0 (175,0–195,0) мин по сравнению с группой контроля — 130,0 (130,0–140,0) мин с  $p < 0,001$ . Потребление трамадола в первые сутки было значительно ниже в группах

## PAIN MANAGEMENT

### Low-dose ketamine as an adjuvant for postoperative pain control in postpartum women with low pain threshold: a randomized controlled trial

N.V. Shindyapina<sup>1</sup>, D.V. Marshalov<sup>1,\*</sup>, E.M. Shifman<sup>2,3</sup>, A.V. Kuligin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

<sup>2</sup> Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

#### Abstract

**INTRODUCTION:** One in five women experiences high-intensity pain after a cesarean section. **OBJECTIVE:** Evaluation of the effectiveness of low-dose ketamine in the prevention of high-intensity pain in women with a low pain threshold after cesarean section. **MATERIALS AND METHODS:** A randomized controlled trial (RCT) was conducted on 90 women who underwent elective cesarean section (CS) under spinal anesthesia. Women were stratified into two categories: normal and low pain threshold. Within each subgroup, the patients were randomized into three groups: intraoperative intravenous administration of ketamine at a dose of 0.25 mg/kg; 0.5 mg/kg, and control group. The time to first request for analgesia and total tramadol dose during the first postoperative day were recorded. The frequency of adverse reactions was analyzed. **RESULTS:** The median and interquartile range (IQR) for mean pain intensity in the first day, pain on movement, and pain at rest 24 hours after CS were significantly higher in the control group compared to the ketamine groups ( $p < 0.001$ ). Time to first requirement of analgesia increased in the ketamine 0.5 mg/kg group 190.0 [175.0–195.0] minutes compared with the control group 130.0 [130.0–140.0] minutes with  $p < 0.001$ . Tramadol consumption on the first day was significantly lower in the ketamine groups compared with the control groups ( $p < 0.001$ ). Between-group statistically significant differences in the studied pain indicators in the ketamine groups (0.5 and 0.25 mg/kg) were not observed in either patients with a normal or low pain threshold ( $p > 0.005$ ). Adverse effects (distorted reality and visual impairment) at the minimum dosage of 0.25 mg/kg were observed exclusive-

кетамин по сравнению с группами контроля ( $p < 0,001$ ). Межгрупповых статистически значимых различий по показателям боли в группах кетамин (0,5 и 0,25 мг/кг) не отмечалось ни у пациенток с нормальным, ни у пациенток с низким болевым порогом ( $p > 0,05$ ). Побочные реакции в виде чувства искаженной реальности и нарушения зрения при минимальной дозировке 0,25 мг/кг наблюдались исключительно у пациенток с нормальным болевым порогом. **Выводы:** Для пациенток с исходно низким болевым порогом использование кетамин в дозе 0,25 мг/кг имеет наилучший профиль эффективности и безопасности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** кетамин, болевой порог, кесарево сечение, анальгезия

\* *Для корреспонденции:* Маршалов Дмитрий Васильевич — д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры скорой неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия; e-mail: marshald@mail.ru

☑ *Для цитирования:* Шиндяпина Н.В., Маршалов Д.В., Шифман Е.М., Кулигин А.В. Субанестетические дозы кетамин как вспомогательное средство для контроля послеоперационной боли у рожениц с низким болевым порогом: рандомизированное контролируемое исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2024;3:27–37. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-3-27-37>

📅 *Поступила:* 01.03.2024

📅 *Принята к печати:* 06.06.2024

📅 *Дата онлайн-публикации:* 31.07.2024

ly in patients with a normal pain threshold. **CONCLUSIONS:** For patients with an initially low pain threshold, the use of ketamine at a dose of 0.25 mg/kg has the best efficacy and safety profile.

**KEYWORDS:** ketamine, pain threshold, cesarean section, analgesia

\* *For correspondence:* Dmitriy V. Marshalov — Grand PhD Medicine, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Emergency, Anesthesiological and Resuscitation Care and Simulation Technologies in Medicine, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia; e-mail: marshald@mail.ru

☑ *For citation:* Shindyapina N.V., Marshalov D.V., Shifman E.M., Kuligin A.V. Low-dose ketamine as an adjuvant for postoperative pain control in postpartum women with low pain threshold: a randomized controlled trial. Annals of Critical Care. 2024;3:27–37. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-3-27-37>

📅 *Received:* 01.03.2024

📅 *Accepted:* 06.06.2024

📅 *Published online:* 31.07.2024

DOI: 10.21320/1818-474X-2024-3-27-37

## Введение

Кесарево сечение (КС) является наиболее распространенной операцией в мире [1]. Каждая пятая женщина испытывает высокоинтенсивную боль после КС [2], что может быть триггером осложнений в раннем послеоперационном периоде [3–5] и иметь долговременные последствия, повышая риски возникновения хронической боли и послеродовой депрессии [6, 7]. Выявление пациенток с ожидаемой высокоинтенсивной болью позволяет подобрать персонализированную стратегию периоперационного анестезиологического обеспечения и минимизировать риски осложнений [8]. Наиболее интересным представляется использование в качестве предикторов послеоперационной боли предоперационного тестирования порога боли [9, 10]. Для этой цели могут

использоваться специализированные приборы — альгометры, однако это требует финансовых затрат и дополнительного обучения персонала, поэтому оправданным является применение модифицированных методик, например, запатентованной методики Т.И. Невидимовой и соавт. [11].

Наиболее часто для послеоперационного обезбоживания используются опиоидные анальгетики. Однако они имеют множество побочных эффектов, таких как угнетение дыхания, тошнота и рвота, развитие гиперальгезии [12]. Для снижения потребления наркотических анальгетиков применяется концепция мультимодальной анальгезии, одним из компонентов которой является кетамин.

Согласно результатам метаанализов, периоперационное внутривенное введение субанестетических доз

кетамина способно уменьшать интенсивность боли после КС, выполненного в условиях спинальной анестезии (СА), однако необходимо отметить гетерогенность результатов, полученных в различных исследованиях [13, 14]. Кроме того, не были определены оптимальные дозы и режим введения кетамина.

Мы предполагаем, что введение субанестетических доз кетамина может быть наиболее обосновано для пациенток, находящихся в группе риска высокоинтенсивной боли, т. е. с исходно низким болевым порогом.

## Цель исследования

Оценить эффективность низких доз кетамина в профилактике высокоинтенсивной боли у рожениц с низким болевым порогом после операции КС.

## Материалы и методы

На базе ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области» г. Саратова проведено рандомизированное контролируемое исследование (РКИ). Всего было обследовано 90 беременных. Пациентки были отобраны для участия в исследовании в соответствии с критериями включения и исключения с сентября 2020 г. по июнь 2021 г. Исследование спланировано и проведено в соответствии со стандартом CONSORT 2010. Проведение исследования одобрено локальным Комитетом по этике Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского, протокол № 09 от 07.05.2019.

## Достоверность данных

Критерии включения:

- возраст 18–35 лет;
- 1-е срочные роды при одноплодной беременности;
- плановая операция КС;
- ИМТ менее 25 до наступления беременности;
- спинальная анестезия;
- физический статус пациентов по ASA — II класса.

Критерии невключения:

- хронические заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной системы;
- гипертензивные или эндокринные нарушения во время беременности;
- травмы головного мозга или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;
- психические заболевания, галлюцинации в анамнезе, наркотическая или алкогольная зависимость;
- экстренная и срочная операция КС;
- общая, эпидуральная, комбинированная спинально-эпидуральная анестезия (КСЭА);

- индивидуальная непереносимость кетамина.

Критерии исключения:

- изменение статуса срочности операции КС;
- артериальная гипертензия при поступлении в операционную;
- изменение плана анестезии, необходимость выполнения КСЭА;
- проведение аналгоседации в ходе СА.

## Подбор участников в группы

На первом этапе на основании предоперационного тестирования порога боли при давлении по методике Т.И. Невидимовой [11] мы стратифицировали пациенток на две категории (с нормальным и низким болевым порогом). Далее при помощи метода закрытых конвертов и генератора случайных чисел каждая пациентка была рандомизирована в одну из трех групп: интраоперационное внутривенное введение кетамина в дозе 0,5 мг/кг, интраоперационное внутривенное введение кетамина в дозе 0,25 мг/кг и контроль.

Диаграмма набора участниц в исследование представлена на рис. 1.

Учитывая, что в популяции преобладают лица с нормальными значениями болевого порога, группа пациенток с нормальными значениями болевого порога была набрана нами быстрее. Далее, после набора 45 участниц этой группы, мы исключали из исследования пациенток с нормальными значениями и оставляли лишь тех, кто продемонстрировал показатели, соответствующие низкому болевому порогу, до достижения количества 45 таких пациенток.

После проведения тестирования из исследования были исключены 9 пациенток:

- изменение статуса срочности операции КС ( $n = 4$ );
- артериальная гипертензия при поступлении в операционную ( $n = 3$ );
- изменение плана анестезии, необходимость выполнения КСЭА ( $n = 1$ );
- проведение аналгоседации в ходе СА ( $n = 1$ ).

Порядок рандомизации пациенток по группам отражен на рис. 2.

## Описание методики оценки болевого порога

Во время предоперационного осмотра анестезиолога было проведено исследование болевого порога по методике Т.И. Невидимовой [11]. Тестирование проводилось при помощи шприца объемом 2 мл, поршень которого выставлялся по линии градуировки на отметку «2 мл», а сам шприц зажимался пациенткой между большим и безымянным пальцами руки, при этом подушечка безымянного пальца герметично закрывала отверстие подыгольного конуса. Далее испытываемая сжимала пальцы до появления болевых ощущений, что было

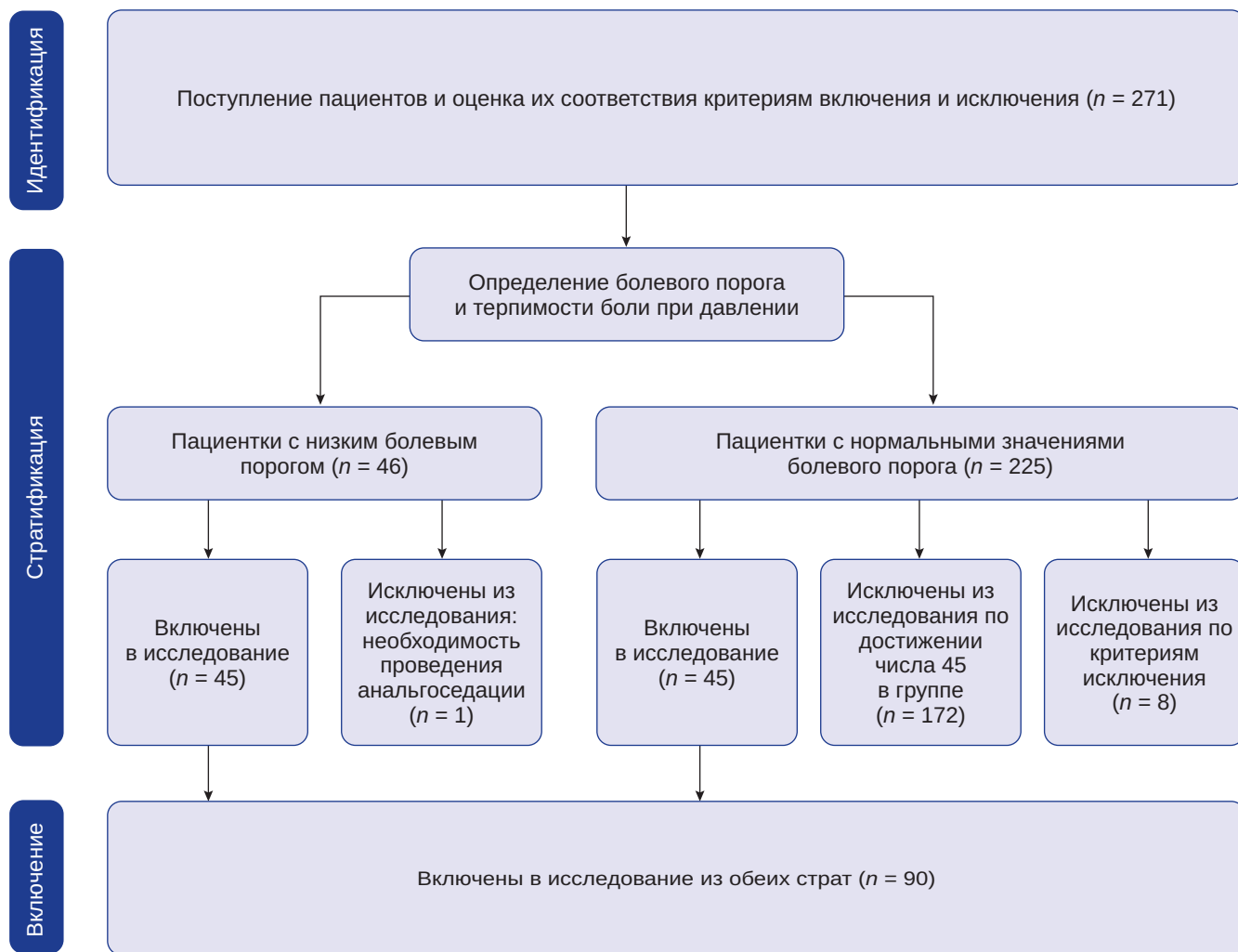


Рис. 1. Поточковая диаграмма стратификации пациентов по уровню болевого порога

Fig. 1. Flow diagram of patient stratification by pain threshold level

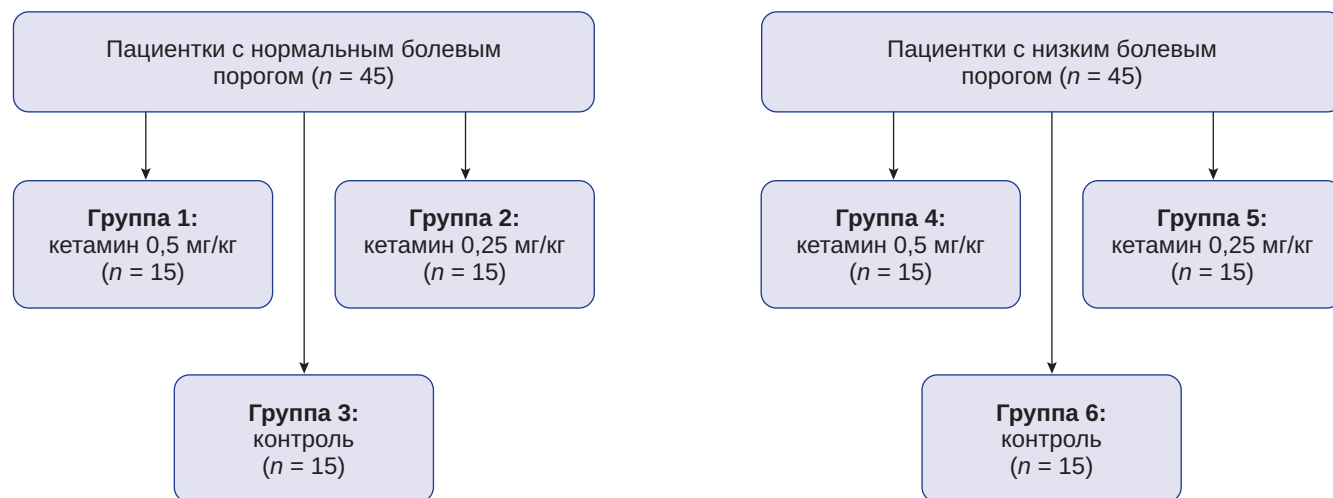


Рис. 2. Схема рандомизации пациенток

Fig. 2. Patient randomization scheme

принято нами за порог боли при давлении, значение которого определялось по остановке поршня на делении линии градуировки. Каждое деление шприца принимали за условную единицу (усл. ед.). Эти данные были использованы для стратификации пациенток в категории нормального (показатель тестирования более 8 усл. ед.) и низкого (показатель тестирования меньше или равен 8 усл. ед.) болевого порога.

### Описание периоперационного периода

Кесарево сечение выполнялось в условиях СА. Пункция субарахноидального пространства выполнялась в промежутке L3–L4 в положении пациентки лежа на левом боку. В качестве анестетика использовался гипербарический раствор бупивакаина в дозе от 10 до 15 мг, в зависимости от роста женщины. Кожный разрез выполнялся после достижения сенсорного блока до уровня Th4 и моторного блока по Bromage — 4.

Сразу же после извлечения плода внутривенно медленно вводился раствор кетамина или эквивалентное количество физиологического раствора, в зависимости от группы рандомизации. Команду о введении препарата отдавал врач — анестезиолог-реаниматолог, не участвующий в проведении анестезии и уходе за пациентками.

Спустя пять минут после завершения введения исследуемого препарата анестезиолог-реаниматолог, проводящий анестезию, выяснял у пациенток, есть ли у них тошнота, рвота, нарушения зрения, галлюцинации, чувство измененной реальности, беспокойство, возбуждение, озноб.

По завершении операции выполнялась первая инфузия раствора парацетамола в дозе 1000 мг с кратностью введения каждые 8 ч. Через час после операции в/м вводился раствор тримеперидина 20 мг/мл — 1 мл. Пациентки могли запросить дополнительную анальгезию в случае необходимости. Дополнительная анальгезия осуществлялась при помощи 2 мл 5 % раствора трамадола гидрохлорида в/м, что фиксировалось в протоколе исследования как анальгезия «спасения».

### Методы регистрации исходов

Первичными конечными точками исследования являлись показатели послеоперационной боли. Уровень интенсивности боли в покое и при движении оценивался каждые 3 ч врачом — анестезиологом-реаниматологом, не участвующим в проведении анестезии и ослепленным в отношении результатов пред- и интраоперационного тестирования, с использованием цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ) от 0 до 10 баллов. Среднее арифметическое значение данных показателей за первые сутки после КС было использовано нами для анализа. Регистрировался максимальный уровень боли по ЦРШ в покое и при движении через 24 ч после операции. Также фиксировалось время от начала

анестезии до первого запроса на обезболивание, число запросов на применение дополнительного обезболивания трамадола гидрохлоридом — анальгезии «спасения» и общая доза трамадола гидрохлорида за первые сутки после КС.

Вторичными конечными точками являлись: наличие побочных эффектов кетамина, время до первого запроса на обезболивание, необходимость использования анальгезии «спасения» и ее суммарная доза.

### Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: объем выборки был рассчитан на основании *t*-критерия для двух независимых выборок при нормальном распределении с использованием онлайн-калькулятора <https://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/n2.html> по формуле J.M. Lachin (1981) [15]. В результате выполненного нами ранее метаанализа [14] стали известны средние значения уровня боли по визуальной аналоговой шкале/ЦРШ и стандартные отклонения для двух независимых выборок (группа кетамина и группа контроля). Как наиболее репрезентативные и, что важнее, клинически значимые были выбраны показатели уровня боли из работы M. Rahmanian et al. (2015), полученные через 120–240 мин после операции [16]. Среднее значение в группе кетамина составило 3,92 балла, в группе контроля — 5,38 балла. Стандартное отклонение — 1,33. Уровень мощности исследования был принят как 0,80. Вероятность ошибки первого рода — 0,05. В результате расчета с использованием программного обеспечения нами был получен необходимый объем выборки — по 14 пациенток в каждой из групп. С учетом возможного выбытия пациенток итоговый размер выборок составит по 15 человек в каждой из 6 групп.

### Методы статистического анализа данных

1. Обработка данных и статистический анализ были выполнены с использованием программы Jamovi 2.3.24 (США) URL: <https://www.jamovi.org> [Дата обращения: август 2023 г.].
2. Количественные данные с нормальным распределением были представлены в формате  $M \pm SD$ , где  $M$  — выборочное среднее,  $SD$  — выборочное стандартное отклонение. Количественные данные с распределением, отличным от нормального, были представлены в формате Медиана [IQR], где IQR — интерквартильный интервал. Для проверки нормальности распределения переменных был использован критерий Шапиро—Уилка.
3. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Хи-квадрат для категориальных переменных. Для нормально распределенных количественных переменных использовался однофакторный дисперсионный анализ, для количественных переменных,



Результаты исследования

распределение которых отличается от нормального, использовался критерий Краскела—Уоллиса. Для изучения взаимосвязи между номинальными переменными использован V-коэффициент Крамера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался достигнутый уровень значимости  $p = 0,05$ .

Пациентки в группах кетамина и контроля не имели статистически значимых различий по исходным антропометрическим и предоперационным клиническим характеристикам ( $p > 0,05$ ), как показано в табл. 1. Не было статистически значимых отличий между группами

Таблица 1. Основные социально-демографические и антропометрические характеристики пациенток

Table 1. Basic sociodemographic and anthropometric characteristics of patients

Характеристика	Группа 1 (n = 15)	Группа 2 (n = 15)	Группа 3 (n = 15)	Группа 4 (n = 15)	Группа 5 (n = 15)	Группа 6 (n = 15)	p
Возраст, лет, M ± SD (95% ДИ 23,15–27,79)	25,47 ± 4,19 (95% ДИ 23,15–27,79)	26,2 ± 4,35 (95% ДИ 23,79–28,61)	26,33 ± 4,39 (95% ДИ 23,9–28,76)	26,8 ± 4,46 (95% ДИ 24,33–29,27)	26,27 ± 4,8 (95% ДИ 23,61–28,93)	24,8 ± 3,78 (95% ДИ 22,7–26,9)	0,839
Рост, см, M ± SD (95% ДИ 162,69–167,04)	164,87 ± 3,93 (95% ДИ 162,69–167,04)	165,67 ± 3,99 (95% ДИ 163,45–167,88)	165,93 ± 2,6 (95% ДИ 164,49–167,38)	167,27 ± 5,04 (95% ДИ 164,48–170,06)	164,73 ± 3,86 (95% ДИ 162,59–166,87)	165,4 ± 2,61 (95% ДИ 163,95–166,85)	0,694
ИМТ перед родами, кг/м², M ± SD (95% ДИ 24,48–26,91)	25,69 ± 2,2 (95% ДИ 24,48–26,91)	24,99 ± 1,69 (95% ДИ 24,06–25,93)	25,39 ± 1,44 (95% ДИ 24,59–26,19)	25,18 ± 1,61 (95% ДИ 24,29–26,07)	25,84 ± 2,03 (95% ДИ 24,71–26,96)	25,65 ± 1,48 (95% ДИ 24,83–26,46)	0,767

M — выборочное среднее; SD — стандартное отклонение; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела.  
**Примечание:** группа 1 — группа нормального болевого порога, кетамина 0,5 мг/кг; группа 2 — группа нормального болевого порога, кетамина 0,25 мг/кг; группа 3 — группа нормального болевого порога, контроля; группа 4 — группа низкого болевого порога, кетамина 0,5 мг/кг; группа 5 — группа низкого болевого порога, кетамина 0,25 мг/кг; группа 6 — группа низкого болевого порога, контроля.  
**Note:** group 1 — normal pain threshold group, ketamine 0.5 mg/kg; group 2 — normal pain threshold group, ketamine 0.25 mg/kg; group 3 — normal pain threshold group, control; group 4 — low pain threshold group, ketamine 0.5 mg/kg; group 5 — low pain threshold group, ketamine 0.25 mg/kg; group 6 — low pain threshold group, control.

Таблица 2. Акушерская характеристика и интраоперационные показатели

Table 2. Obstetric characteristics and intraoperative parameters

Характеристика	Группа 1 (n = 15)	Группа 2 (n = 15)	Группа 3 (n = 15)	Группа 4 (n = 15)	Группа 5 (n = 15)	Группа 6 (n = 15)	p
Срок беременности, нед., Me [IQR]	39,3 [39,1–39,3]	39,0 [38,6–39,35]	39,4 [39,1–39,45]	39,2 [39,2–39,3]	39,2 [39,15–39,4]	39,2 [39,0–39,4]	0,323
Продолжительность операции, мин, Me [IQR]	34,0 [31,0–35,0]	30,0 [29,0–36,5]	32,0 [30,0–35,0]	34,0 [30,0–35,0]	33,0 [30,0–35,0]	30,0 [29,0–34,5]	0,815
Кровопотеря, мл, Me [IQR]	500,0 [450,0–500,0]	500,0 [500,0–500,0]	450,0 [450,0–500,0]	500,0 [450,0–500,0]	500,0 [475,0–500,0]	450,0 [450,0–500,0]	0,304
Доза гипербарического бупивакаина, мг, Me [IQR]	12,5 [11,0–12,5]	12,5 [11,0–12,75]	12,5 [12,5–12,5]	12,5 [12,5–15,0]	12,5 [12,5–12,5]	12,5 [12,5–12,5]	0,823

IQR — интерквартильный интервал; Me — медиана.  
**Примечание:** группа 1 — группа нормального болевого порога, кетамина 0,5 мг/кг; группа 2 — группа нормального болевого порога, кетамина 0,25 мг/кг; группа 3 — группа нормального болевого порога, контроля; группа 4 — группа низкого болевого порога, кетамина 0,5 мг/кг; группа 5 — группа низкого болевого порога, кетамина 0,25 мг/кг; группа 6 — группа низкого болевого порога, контроля.  
**Note:** group 1 — normal pain threshold group, ketamine 0.5 mg/kg; group 2 — normal pain threshold group, ketamine 0.25 mg/kg; group 3 — normal pain threshold group, control; group 4 — low pain threshold group, ketamine 0.5 mg/kg; group 5 — low pain threshold group, ketamine 0.25 mg/kg; group 6 — low pain threshold group, control.

и по акушерским и интраоперационным характеристикам (табл. 2).

При сравнении интенсивности боли за первые сутки после КС между группами кетамина и контроля отмечались статистически значимые различия (табл. 3, рис. 3), особенно выраженные для категории пациенток с низким болевым порогом ( $p < 0,001$ ). Межгрупповых статистически значимых различий по изучаемым показателям боли в группах кетамина (0,5 и 0,25 мг/кг) не отмечалось ни у пациенток с нормальным, ни у пациенток с низким болевым порогом ( $p > 0,05$ ) (см. табл. 3, рис. 3).

Статистически значимые межгрупповые различия отмечались по времени до первого запроса на обезболивание, числу запросов на анальгезию «спасения» и общей дозе трамадола ( $p < 0,001$ ). Наименьшая интенсивность боли на протяжении всего периода наблюдения отмечалась в группе женщин с нормальным болевым порогом, получавших кетамин в дозе 0,5 мг/кг, наибольшая — в группе контроля среди женщин с низким болевым порогом.

Статистически значимых различий по частоте возникновения галлюцинаций, беспокойства, головокружения, гипертензии, головной боли между группами не отмечалось (табл. 4).

Частота интраоперационной гипотензии в группе контроля, как среди женщин с нормальным, так и низким болевым порогом составила 53,3 % (по 8 пациенток) в обеих группах, что было достоверно чаще ( $p = 0,020$ ), чем у женщин с нормальным болевым порогом, которым вводился кетамин.

При сравнении частоты интраоперационной тошноты/рвоты были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,020$ ) с максимальной частотой развития в группе контроля и низким болевым порогом.

Частота возникновения чувства искаженной реальности достоверно чаще наблюдалась в группах с введением кетамина в дозе 0,5 мг/кг. Такая же зависимость наблюдалась с интраоперационным нарушением зрения. Озноб достоверно чаще ( $p = 0,029$ ) наблюдался в группах контроля.

## Обсуждение

По результатам нашего исследования кетамин в субанестетических дозах способен статистически значимо снижать интенсивность послеоперационной боли, при этом максимальный клинический эффект наблюдается в группе пациенток с исходно низким болевым порогом. Изучение влияния низких доз кетамина на лиц с различным исходным порогом боли было проведено нами впервые, однако полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, в том числе наиболее свежего из опубликованных метаанализов — исследования J. Wang et al. (2020). Метаанализ 20 РКИ с участием 1737 пациенток, перенесших КС, показал, что оценки боли в группе, получавшей кетамин, была меньше, чем в контрольной группе (средняя разница [MD] составила  $-1,10$  балла; 95% ДИ  $-1,61 \dots -0,59$ ;  $p < 0,0001$ ) [17].

**Таблица 3.** Сравнение интенсивности послеоперационной боли по ЦРШ

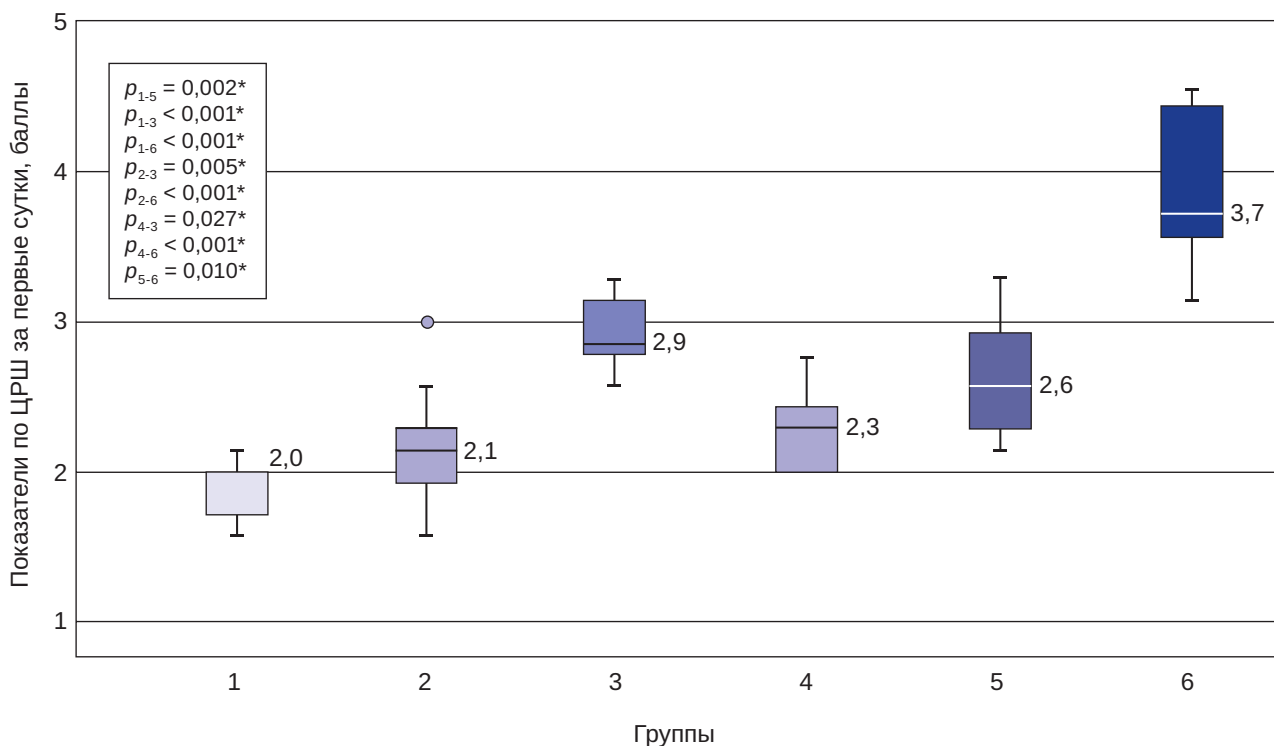
**Table 3.** Comparison of postoperative pain intensity according to NRS

Характеристика	Группа 1 (n = 15)	Группа 2 (n = 15)	Группа 3 (n = 15)	Группа 4 (n = 15)	Группа 5 (n = 15)	Группа 6 (n = 15)	p
Максимальная интенсивность боли при движении через 24 ч, баллы ЦРШ, Ме [IQR]	4,0 [4,0–5,0]	5,0 [4,0–5,0]	5,0 [5,0–6,0]	5,0 [5,0–5,0]	5,0 [5,0–6,0]	7,0 [7,0–8,0]	< 0,001*
Максимальная интенсивность боли в покое через 24 ч, баллы ЦРШ, Ме [IQR]	2,0 [2,0–3,0]	3,0 [3,0–3,0]	3,0 [3,0–4,0]	3,0 [3,0–3,0]	3,0 [3,0–4,0]	5,0 [4,0–5,0]	< 0,001*
Время до первого запроса на обезболивание, мин, Ме [IQR]	190,0 [175,0–195,0]	170,0 [165,0–170,0]	130,0 [130,0–140,0]	180,0 [170,0–185,0]	165,0 [160,0–170,0]	120,0 [120,0–120,0]	< 0,001*
Общая доза трамадола гидрохлорида за первые послеоперационные сутки, мг, Ме [IQR]	100,0 [0–100]	200,0 [100–200]	200,0 [200–200]	200,0 [200–200]	300,0 [200–300]	300,0 [300–400]	< 0,001*

IQR — интерквартильный интервал; Ме — медиана; ЦРШ — цифровая рейтинговая шкала.

**Примечание:** группа 1 — группа нормального болевого порога, кетамина 0,5 мг/кг; группа 2 — группа нормального болевого порога, кетамина 0,25 мг/кг; группа 3 — группа нормального болевого порога, контроля; группа 4 — группа низкого болевого порога, кетамина 0,5 мг/кг; группа 5 — группа низкого болевого порога, кетамина 0,25 мг/кг; группа 6 — группа низкого болевого порога, контроля.

**Note:** group 1 — normal pain threshold group, ketamine 0.5 mg/kg; group 2 — normal pain threshold group, ketamine 0.25 mg/kg; group 3 — normal pain threshold group, control; group 4 — low pain threshold group; ketamine 0.5 mg/kg; group 5 — low pain threshold group, ketamine 0.25 mg/kg; group 6 — low pain threshold group, control.



**Рис. 3.** Сравнительная оценка средней интенсивности боли по ЦРШ за первые сутки после КС среди женщин с нормальным и низким болевым порогом в зависимости от вида обезболивания

**Примечание:** 1 — группа нормального болевого порога, кетамина 0,5 мг/кг; 2 — группа нормального болевого порога, кетамина 0,25 мг/кг; 3 — группа нормального болевого порога, контроля; 4 — группа низкого болевого порога; кетамина 0,5 мг/кг; 5 — группа низкого болевого порога, кетамина 0,25 мг/кг; 6 — группа низкого болевого порога, контроля. Указан уровень достоверности различий между соответствующими группами, \* — для  $p < 0,05$ .

**Fig. 3.** Comparative assessment of the average pain intensity according to the NRS during the first day after CS among women with a normal and low pain threshold, depending on the type of pain relief

**Note:** 1 — normal pain threshold group, ketamine 0.5 mg/kg; 2 — normal pain threshold group, ketamine 0.25 mg/kg; 3 — normal pain threshold group, control; 4 — low pain threshold group; ketamine 0.5 mg/kg; 5 — low pain threshold group, ketamine 0.25 mg/kg; 6 — low pain threshold group, control. The level of significance of differences between the corresponding groups is indicated, \* — for  $p < 0.05$ .

Интраоперационное введение кетамина статистически значимо снижало послеоперационную потребность в анальгетиках. Эти данные согласуются с результатами Н. Samuel et al., которыми применялся кетамин в дозе 0,25 мг/кг [12]. Аналогичные результаты продемонстрированы и в метаанализе J. Wang et al., время до первого запроса на обезболивание в группе кетамина было значимо больше, чем в контрольной группе (MD = 72,48 мин; 95% ДИ 50,85–94,11;  $p < 0,00001$ ).

При сравнении двух доз в пределах субанестетического диапазона (0,25 и 0,5 мг/кг) показана их сходная анальгетическая эффективность, однако меньшая дозировка (0,25 мг/кг) ассоциирована с меньшей частотой нежелательных реакций, присущих дозе 0,5 мг/кг, таких как чувство измененной реальности и нарушение зрения. Несмотря на то что в РКИ Y. Xu et al. было продемонстрировано статистически значимое увеличение частоты нарушения зрения, головокружения и галлюцинаций при внутривенном введении 0,25 мг/кг кетамина, в нашем исследовании данная доза не повышала

риски нежелательных психомиметических эффектов. Аналогичные нашим результаты продемонстрированы в РКИ Е.А. Kose et al.: при сравнении двух доз кетамина (0,25 и 0,5 мг/кг) показано статистически и клинически значимое уменьшение частоты галлюцинаций и нистагма с уменьшением дозы [18].

Нами было выявлено, что у пациенток с низким болевым порогом нежелательные психомиметические эффекты кетамина встречались значительно реже, чем у пациенток с нормальным болевым порогом. Существуют данные о том, что кетамин вызывает меньшую частоту побочных эффектов у пациентов с депрессией [19].

Интраоперационная тошнота и рвота достоверно чаще возникали в группах контроля, чем в группах кетамина, что вероятнее всего обусловлено меньшей частотой возникновения гипотензии на фоне применения кетамина, что согласуется с данными М. Rahmanian et al. (2015), Н. Modir et al. (2019) и А. Shabana et al. (2012) [16, 20, 21].

Аналогичным образом наши результаты подтвердили способность низких доз кетамина профилактиро-



Таблица 4. Сравнение частоты побочных эффектов между группами

Table 4. Comparison of the incidence of side effects between groups

Признак	Группа 1 (n = 15)	Группа 2 (n = 15)	Группа 3 (n = 15)	Группа 4 (n = 15)	Группа 5 (n = 15)	Группа 6 (n = 15)	$\rho$	V
Наличие эпизодов гипотензии, снижение среднего артериального давления менее 20 % от исходного (25–27,8 %)	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	8 (53,3 %)	4 (26,7 %)	3 (20,0 %)	8 (53,3 %)	0,004* $\rho_{1-3} = 0,020^*$ $\rho_{1-6} = 0,020^*$ $\rho_{2-3} = 0,020^*$ $\rho_{2-6} = 0,020^*$	0,433
Интраоперационная тошнота или рвота (17–18,9 %)	1 (6,7 %)	0	2 (13,3 %)	4 (26,7 %)	3 (20,0 %)	7 (46,7 %)	0,020*	0,386
Озноб, дрожь (19–21,1 %)	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	6 (40,0 %)	1 (6,7 %)	4 (26,7 %)	6 (40,0 %)	0,029*	0,370
Чувство искаженной реальности (14–15,6 %)	6 (40,0 %)	2 (13,3 %)	1 (6,7 %)	5 (33,3 %)	0	0	0,003*	0,434
Нарушения зрения (9–10,0 %)	4 (26,7 %)	1 (6,7 %)	0	4 (26,7 %)	0	0	0,009*	0,401
Галлюцинации (1–1,1 %)	1 (6,7 %)	0	0	0	0	0	1,0	0,237
Беспокойство (2–2,2 %)	0	0	0	0	0	2 (13,3 %)	0,157	0,337
Головокружение (9–10,0 %)	3 (20,0 %)	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	4 (26,7 %)	0	0	0,079	0,333
Наличие эпизодов гипертензии (0)	0	0	0	0	0	0	—	—
Головная боль (4–4,4 %)	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	0	1 (6,7 %)	0	1 (6,7 %)	1,0	0,152
<b>Примечание:</b> группа 1 — группа нормального болевого порога, кетамина 0,5 мг/кг; группа 2 — группа нормального болевого порога, кетамина 0,25 мг/кг; группа 3 — группа нормального болевого порога, контроля; группа 4 — группа низкого болевого порога, кетамина 0,5 мг/кг; группа 5 — группа низкого болевого порога, кетамина 0,25 мг/кг; группа 6 — группа низкого болевого порога, контроля; V — коэффициент Крамера.								
<b>Note:</b> group 1 — normal pain threshold group, ketamine 0.5 mg/kg; group 2 — normal pain threshold group, ketamine 0.25 mg/kg; group 3 — normal pain threshold group, control; group 4 — low pain threshold group; ketamine 0.5 mg/kg; group 5 — low pain threshold group, ketamine 0.25 mg/kg; group 6 — low pain threshold group, control; V — Cramer's V-ratio.								

вать возникновение послеоперационной дрожи и озноба, которая ранее была продемонстрирована в работах E.A. Kose et al. (2013) и G. Lema et al. (2017) [18, 22].

### Ограничение исследования

В данном исследовании не изучалось возможное влияние экстренности операции, осложненного интра- и послеоперационного периода. Перспективой дальнейших исследований может быть изучение различных режимов и путей введения кетамина (например, интраназального) у пациенток с низким болевым порогом, а также сравнение кетамина с другими адьювантами (сульфат магния, лидокаин).

### Заключение

Внутривенное интраоперационное введение низких доз кетамина (0,25 и 0,5 мг/кг) достоверно снижает интенсивность послеоперационной боли, увеличивает время до первого запроса на анальгезию и снижает частоту использования анальгезии «спасения». Применение кетамина в дозе 0,25 мг/кг не повышает частоту возникновения нежелательных психомиметических эффектов и способно профилактировать возникновение интраоперационной тошноты и рвоты, дрожи. Для пациенток с исходно низким болевым порогом использование кетамина в дозе 0,25 мг/кг имеет наилучший профиль эффективности и безопасности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published, and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Этическое утверждение.** Проведение исследования одобрено локальным Комитетом по этике Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского № 09 от 07.05.2019.

**Ethics approval.** The study was approved by the local Ethics Committee of the Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (09-07/05/2019).

**Информация о финансировании.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Декларация о наличии данных.** Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

**Data Availability Statement.** The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

#### ORCID авторов:

Шиндяпина Н.В. — 0000-0002-7124-3697

Маршалов Д.В. — 0000-0002-8774-0700

Шифман Е.М. — 0000-0002-6113-8498

Кулигин А.В. — 0000-0001-5705-215X

## Литература/References

- [1] Kan A. Classical Cesarean Section. *The Surgery Journal*. 2020; 6(2): 98–103. DOI: 10.1055/s-0039-3402072
- [2] Gamez B.H., Habib A.S. Predicting Severity of Acute Pain After Cesarean Delivery: A Narrative Review. *Anesthesia & Analgesia*. 2018; 126(5): 1606–14. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002658
- [3] Babazade R., Vadhera R.B., Krishnamurthy P., et al. Acute postcesarean pain is associated with in-hospital exclusive breastfeeding, length of stay, and post-partum depression. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2020; 62: 109697. DOI: 10.1016/j.jclinane.2019.109697
- [4] Borges N.C., de Deus J.M., Guimarães R.A., et al. The incidence of chronic pain following Cesarean section and associated risk factors: A cohort of women followed up for three months. *PLOS ONE*. 2020; 15(9): e0238634. DOI: 10.1371/journal.pone.0238634
- [5] Carvalho B., Butwick A.J. Postcesarean delivery analgesia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2017; 31(1): 69–79. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.01.003
- [6] Quinlan J. Caesarean delivery: Bringing more than just a bundle of joy. *Canadian Journal of Pain*. 2019; 3(2): 5–9. DOI: 10.1080/24740527.2019.1574538
- [7] Veef E., Van de Velde M. Post-cesarean section analgesia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2022; 36(1): 83–8. DOI: 10.1016/j.bpa.2022.02.006
- [8] Guevara J., Carvalho J.C.A., Downey K., et al. Predicting pain after Cesarean delivery: pressure algometry, temporal summation, three-item questionnaire. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien d'anesthésie*. 2021; 68(12): 1802–10. DOI: 10.1007/s12630-021-02105-z
- [9] Buhagiar L., Cassar O., Brincat M., et al. Pre-operative pain sensitivity: A prediction of postoperative outcome in the obstetric population. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2013; 29(4): 465. DOI: 10.4103/0970-9185.119135
- [10] Buhagiar L., Cassar O., Brincat M., et al. Predictors of post-caesarean section pain and analgesic consumption. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2011; 27(2): 185. DOI: 10.4103/0970-9185.81822
- [11] Невидимова Т.И., Бохан Н.А., Коконова Д.Н. Способ количественной оценки индивидуальных болевых порогов. 2008. [Patent RUS № 2342063/27.12.2008. Byul. № 36. Nevidimova T.I., Bokhan N.A., Kokonova D.N. Possibility of quantitative assessment of the properties of pain thresholds. Available from: <https://www.freepatent.ru/patents/2342063>. Accessed: 05.02.2024. (In Russ)] <https://www.freepatent.ru/patents/2342063> (28.02.2024)
- [12] Samuel H., Aweke S., Tunji J. Effect of low-dose intravenous ketamine on postoperative pain following cesarean section under spinal anesthesia: A prospective cohort study, Ethiopia. *Annals of Medicine & Surgery*. 2022; 77. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103570

- [13] Heesen M., Bohmer J., Brinck E.C.V., et al. Intravenous ketamine during spinal and general anesthesia for caesarean section: systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2015; 59(4): 414–26. DOI: 10.1111/aas.12468
- [14] Шиндяпина Н.В., Шифман Е.М., Маршалов Д.В. и др. Клинические эффекты низких доз кетамина в раннем послеоперационном периоде кесарева сечения (метаанализ). *Анестезиология и реаниматология*. 2021; 2: 19–35. DOI: 10.17116/anaesthesiology202102119 [Shindyapina N.V., Marshalov D.V., Shifman E.M., et al. Clinical effect of low-dose ketamine in early postoperative period after caesarean section (meta-analysis). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2021; 2: 19–35. DOI: 10.17116/anaesthesiology202102119 (In Russ)]
- [15] Lachin J.M. Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials. *Controlled Clinical Trials*. 1981; 2(2): 93–113. DOI: 10.1016/0197-2456(81)90001-5
- [16] Rahmanian M., Leysi M., Hemmati A.A., et al. The Effect of Low-Dose Intravenous Ketamine on Postoperative Pain Following Cesarean Section with Spinal Anesthesia: A Randomized Clinical Trial. *Oman Medical Journal*. 2015; 30(1): 11–6. DOI: 10.5001/omj.2015.03
- [17] Wang J., Xu Z., Feng Z. Impact of Ketamine on Pain Management in Cesarean Section: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician*. 2020; 23(2): 135–48. DOI: 10.36076/ppj.2020/23/135
- [18] Kose E.A., Honca M., Dal D., et al. Prophylactic ketamine to prevent shivering in parturients undergoing Cesarean delivery during spinal anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2013; 25(4): 275–80. DOI: 10.1016/j.jclinane.2012.11.014
- [19] Stoker A.D., Rosenfeld D.M., Buras M.R., et al. Evaluation of Clinical Factors Associated with Adverse Drug Events in Patients Receiving Sub-Anesthetic Ketamine Infusions. *Journal of Pain Research*. 2019; 12: 3413–21. DOI: 10.2147/JPR.S217005
- [20] Modir H., Moshiri E., Kamali A., et al. Prophylactic efficacy of dexamethasone, ketamine, and dexmedetomidine against intra- and postoperative nausea and vomiting under spinal anesthesia. *Formosan Journal of Surgery*. 2019; 52(1): 17–23. DOI: 10.4103/fjs.fjs\_37\_18
- [21] Shabana A.M., Nasr E.S., Moawad H.E. Effect of ketamine on intraoperative nausea and vomiting during elective caesarean section under spinal anaesthesia: A placebo-controlled prospective randomized double-blinded study. *Egyptian Journal of Anaesthesia*. 2012; 28(2): 169–74. DOI: 10.1016/j.egja.2012.02.001
- [22] Lema G.F., Gebremedhn E.G., Gebregzi A.H., et al. Efficacy of intravenous tramadol and low-dose ketamine in the prevention of post-spinal anesthesia shivering following cesarean section: a double-blinded, randomized control trial. *International Journal of Women's Health*. 2017; 9: 681–8. DOI: 10.2147/IJWH.S139655